

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **2002-085575**

(43)Date of publication of application : **26.03.2002**

(51)Int.Cl.

A61N 5/06
H01L 33/00

(21)Application number : **2000-281395**

(71)Applicant : **OTSUKA PHARMACEUT FACTORY INC**

(22)Date of filing : **18.09.2000**

(72)Inventor : **OBARA MASAYUKI**
KAWASHIMA YUZO

(54) MELANOGENESIS SUPPRESSING DEVICE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a melanogenesis suppressing device effective for preventing and treating the melanism of the skin occurring in the abnormal generation of melanin, such as stains, freckles and sunburns.

SOLUTION: This melanogenesis suppressing device has a means for selectively irradiating the skin with visible light of a wavelength 400 to 560 nm.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-85575

(P2002-85575A)

(43) 公開日 平成14年3月26日 (2002.3.26)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
A 6 1 N 5/06		A 6 1 N 5/06	Z 4 C 0 8 2
H 0 1 L 33/00		H 0 1 L 33/00	L 5 F 0 4 1

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願2000-281395 (P2000-281395)	(71) 出願人	000149435 株式会社大塚製薬工場 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115
(22) 出願日	平成12年9月18日 (2000.9.18)	(72) 発明者	小原 正之 徳島県板野郡松茂町中喜来字中瀬中ノ越11-28
		(72) 発明者	川島 裕造 徳島県鳴門市大津町矢倉字西の越2の35
		(74) 代理人	100065215 弁理士 三枝 英二 (外8名)
		Fターム (参考)	4C082 PA02 PJ01 5F041 CA40 FF16

(54) 【発明の名称】 メラニン産生抑制装置

(57) 【要約】

【課題】 シミ、ソバカス、日焼けなどのメラニンの異常産生に起因する皮膚のメラニン沈着を予防及び治療するために有効な、メラニン産生抑制装置を提供。

【解決手段】 波長400-560nmの可視光を選択的に照射するための手段を備えることを特徴とするメラニン産生抑制装置。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 波長400-560nmの範囲内の可視光を照射するための手段を備えることを特徴とするメラニン産生抑制装置。

【請求項2】 波長430-560nmの可視光を照射するための手段を備える請求項1に記載の装置。

【請求項3】 波長450-480nmの可視光を照射するための手段を備える請求項1に記載の装置。

【請求項4】 上記手段が、ピーク発光波長430-560nmの発光ダイオードである請求項1に記載の装置。

【請求項5】 発光ダイオードが、窒化ガリウム系化合物からなるものである請求項4に記載の装置。

【請求項6】 発光ダイオードが、順方向電流30mAで2mW以上の出力を有するものである請求項5に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はメラニン産生抑制装置、より詳しくは、シミ、ソバカス、日焼けなどの色素の沈着を抑制及び改善し得、また肌の美白を可能とする新しい装置に関する。

【0002】

【従来の技術】日焼けなどによって肌に色素が沈着する現象（メラニン色素の過剰産生による肌の黒ずみ現象）は、加齢に伴って増加ししかもこの色素の沈着による肌の黒ずみは消失しにくくなり、これらが特に中高年者の悩みとなっている。このような色素（メラニン）沈着の発生原因としては、ホルモンの異常、紫外線、酸素、化学物質などの外的刺激が考えられている。

【0003】一方、メラニンの生合成には、チロシナーゼやチロシナーゼ関連蛋白質が関与することが既に知られており、このような酵素などの働きを阻害することができれば、上記色素沈着を抑制乃至改善して色白を具現化することができると考えられる。

【0004】従って、従来、色素沈着の抑制乃至改善のためには、メラニン産生抑制効果を奏する薬剤を含む外用剤、化粧品などの使用が有効であるとされ、種々の薬剤が研究、開発されてきている。

【0005】上記薬剤としては、例えば、グルタチオン誘導体、アスコルビン酸及びその誘導体、ハイドロキノン及びその誘導体、フェノール性物質などがある。更に、植物より抽出されるメラニン産生抑制成分としても、例えばカミツレの抽出物（特開平8-92056号公報）、コガネバナ根エキス（特開平8-104616号公報）、クミンの種子（特開平8-119848号公報）、ウォロの抽出物（特開平10-29928号公報）、ラブダン骨格を有する *Dacrydium biforme* より抽出されるマヌール及びその誘導体（特開平6-72855号公報、特開平7-25754号公報、特開平7-69858号公報、特開平7-206625号公報など）、ハンニチバナ科に属する *Cistus ladaniferus* L. などの植物の抽出物（特開平11-302219号公報）の多くの報告例が

ある。

【0006】しかしながら、これら薬剤のメラニン産生抑制効果は、実際の肌への適用ではイン・ビトロで認められるほどに現れない場合が少なからずある。これは、一般的にこれらの薬剤の経皮吸収性が劣るためと考えられるが、その詳しいメカニズムや解決方法は未知である。

【0007】また、従来のメラニン産生抑制効果を奏する薬剤は、外用剤として皮膚に適用されるものであるため、適用形態によってはべとつき感を生じる不利があったり、洗浄などによって容易に皮膚表面より流失して効果を発揮できなくなる不利がある。

【0008】更に、これらの薬剤の皮膚への適用に当たっては、これら薬剤に対する過敏性皮膚など及び代謝系における肝機能異常などの副作用に対しても考慮が必要となる問題点がある。

【0009】以上のように、従来、メラニン色素の沈着による肌の黒ずみ、シミ、ソバカスなどの抑制乃至改善のためにはメラニン産生抑制剤が用いられてきたが、この薬剤は、そのメラニン産生抑制効果自体は勿論のこと、その適用面でも種々の欠点があり、これらの欠点のない新しいメラニン産生抑制技術の開発が当業界で望まれている。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、外用剤形態の薬剤の利用によることなく、メラニン色素の沈着による肌の黒ずみ、シミ、ソバカスなどの抑制乃至改善を行い、肌の美白を図り得る新しい技術を確立することにある。

【0011】

【課題を解決するための手段】本発明者は、従来より癌細胞及び正常細胞に及ぼす光線の影響について鋭意研究を重ねてきた。その過程で、ある特定波長を有する可視光の照射が、メラニン形成を行うことの知られている黒色腫細胞（B16 melanoma）のメラニン形成能を顕著に抑制するという新しい事実を発見した。本発明は、この事実を基礎として完成されたものである。

【0012】本発明は、波長400-560nmの可視光を照射するための手段を備えることを特徴とするメラニン産生抑制装置を提供する。

【0013】特に、本発明は、波長430-560nm、より好ましくは波長450-480nmの可視光を照射するための手段を備える上記メラニン産生抑制装置；上記手段が、ピーク発光波長430-560nm、より好ましくは450-480nmの発光ダイオードである上記メラニン産生抑制装置；上記発光ダイオードが、窒化ガリウム系化合物からなるものである上記メラニン産生抑制装置；及び上記発光ダイオードが、順方向電流30mAで2mW以上の出力を有するものである上記メラニン産生抑制装置を提供する。

【0014】

【発明の実施の形態】本発明装置を利用して特定波長の可視光を皮膚に照射（露光）すると、該皮膚に存在するメラニン細胞のメラニン産生能が見事に抑制される。しかも、このメラニン産生能の抑制効果は、例えば1回約1時間の露光で、その後実に1週間程度の長期間も持続する。

【0015】従って、本発明装置は、メラニン産生抑制のための装置として、特にメラニン色素の沈着によるシミ、ソバカス、日焼けなどの防止及び解消に有効であり、また肌の黒化の抑制及び改善、即ち肌の美白に有効である。

【0016】本発明装置の利用によるメラニン産生抑制方法は、光照射によりこれを行うものであるため、従来のメラニン産生抑制剤などの外用剤の塗布適用の如き、経皮吸収性に関する問題、適用に手間がかかったり、べとつきなどの不快感が生じたり、洗浄などによって効果が失われる問題、過敏性皮膚などの副作用の問題などは全くない。しかもこの方法は、容易に実施でき、確実に所望の効果を奏し得る利点がある。

【0017】本発明メラニン産生抑制装置は、上記の通り、特定波長範囲の可視光を照射できる手段を備えることが重要である。この手段としては、適当な光源を用い、特定波長範囲の可視光を分光して照射する手段及び特定波長範囲外の光をカットして特定範囲の可視光を照射する手段が採用できる。ここで光源として利用できる素子の例としては、例えば半導体レーザー、発光ダイオード、放電管、蛍光ランプ、電球、シンチレーター、エレクトロルミネッセンス等を挙げることができる。これらの内で、例えば発光ダイオードなどは、それ自体で特定波長範囲の可視光を生じ得るため、本発明装置への利用に好適である。

【0018】上記特定波長範囲の可視光を分光して照射する手段に用いられる分光は、例えばプリズム乃至回折格子の利用によって行うことができる。また、特定波長範囲外の光のカットは、例えば適当なフィルターなどの利用によることができる。かくして、所望の波長範囲の可視光を照射することができる。

【0019】特に好ましい上記手段の例としては、特定波長範囲の可視光を発光する発光ダイオード、例えば市販の窒化ガリウム系半導体チップを例示できる。その内でも、順方向電流30mAにおける出力が2mW以上である高輝度発光ダイオードの利用が好適である。

【0020】かかる発光ダイオードチップは、通常、特定波長範囲の可視光を短時間内に所望の皮膚部分に十分に照射できるように、本発明装置に複数個組み合わせて利用されるのが好ましい。また、上記発光ダイオードチップは、特定波長域にエネルギーを集中させることができるので、光源の発熱によって生じるおそれのある弊害を緩和することができる点でも好ましい。

【0021】尚、本発明装置により照射される可視光

は、波長400-560nmの範囲内の光、即ち紫色光～緑色光であればよい。特に好ましい上記可視光としては、波長470nmをピークとするシャープな青色光を挙げることができる。この光は人体に有害な紫外線は含まれていない。

【0022】本発明装置は、特定波長範囲の可視光を照射できる手段を備えることを必須として、他は特に限定はない。各種光源を利用する既知の機器類、例えば卓上型の光線治療器、内視鏡やカテーテルに光源を組み込んだタイプの光線治療器、光を照射、伝送するための各種装置類などと同様のものであることができる。

【0023】発光ダイオードチップを利用した本発明装置を例に挙げて詳述すれば、該装置は、一般には適当な板状基板上に発光ダイオードチップの1以上、通常複数個を取り付けてなる面状光源と、これを発光させるための電源とからなっている。上記基板は、板状である必要はなくフレキシブルなものとすることもできる。これによれば、自由形状でしかも曲げることのできる面状光源とすることができる。また、発光ダイオードは入力電流にほぼ比例した出力光を得ることができるので、所望のメラニン産生抑制効果の程度、即ち処置を必要とする色素沈着の軽重の程度に応じて、電流値を制御して光強度を調節することもできる。本発明装置はかかる電流値を制御するための調節手段を備えることもできる。上記装置のより具体的な例としては、例えば従来公知の日焼けサロンなどで利用されている全身照射用装置、ペンシル型等の局部照射用装置などを挙げることができる。

【0024】本発明装置を利用したメラニン産生抑制方法は、特定波長範囲の可視光を、メラニン産生抑制を必要とする細胞に直接照射することにより実施できる。上記細胞は、光の照射が可能な部位、特に皮膚の各種細胞（メラニン産生細胞）であることができる。上記照射によれば、細胞のメラニン産生を抑制することができる。このメラニン産生抑制効果は、皮膚における色素沈着の予防のみならず治療にも有効である。即ち、本発明方法は、皮膚における色素沈着を防止して、色白の肌を保つ効果を奏し得ると共に、メラニン色素の過剰産生に起因して色素沈着が認められる肌、例えば老人斑、肝斑、ソバカス、シミ、日焼けなどに対しては、上記色素の過剰産生を抑制して、これらの肌を色白の肌に改善する効果（美白効果）をも奏し得るのである。

【0025】本発明装置を利用したメラニン産生抑制方法の実施条件は、本発明装置に採用される特定範囲波長の可視光の照射手段、照射のための出力条件、本発明装置を適用される細胞の種類、所望のメラニン産生抑制の程度等に応じて当業者に適宜決定され、特に限定はない。通常、インビトロにおける実験では、30mAの電流を通電した発光ダイオードによる特定波長の可視光の1回当たり約10分～1時間程度の照射（例えばピーク波長470nmの青色光の皮膚1cm²当たり5.7mWの照射）で、細胞の

著明なメラニン産生抑制効果が認められ、この効果は約7~10日間持続する。

【0026】上記青色発光ダイオードによる青色光の好ましい照射条件としては、照射電力レベル（出力密度）が約5-100mW/cm²である範囲を挙げることができる。

【0027】本発明に係わるメラニン産生抑制方法は、前記特定波長範囲の可視光の単一回の照射に限らず、複数回の周期的な照射によることもできる。特に、上記単一回の照射による所望効果が持続期間内で二回目の照射を行い、この照射操作を繰返すことによって、充分なメラニン産生抑制効果を奏し得る。

【0028】本発明メラニン産生抑制装置の利用によるメラニン産生抑制方法は、勿論、従来知られているメラニン産生抑制剤の利用による方法と併用することも可能であり、これによって相乗的な効果を奏し得る場合もある。但し、本発明装置の利用は、例えば光過敏症などのアレルギー疾患患者に対しては、該疾患の悪化を招く恐れがあり、注意を要する場合がある。

【0029】

【実施例】以下、本発明を更に詳しく説明するために行なわれた実験例を実施例として挙げる。

【0030】尚、この試験では、実際のメラニン産生抑制を要望される肌が通常晒される状態を想定して、光無照射ではなくて、蛍光灯照射の場合を対照とした。また、この試験に利用したメラニン産生細胞は、光無照射下でもメラニン産生能を有するものであり、この試験によって対照に比してメラニン産生量が低下する場合、この低下はメラニン産生抑制効果によるものである。

【0031】

【実施例1】(1)供試細胞

メラニン産生細胞として汎用されているマウスメラノーマB16細胞（B16 melanoma 4A5, RCB0557, 理化学研究所より購入）を、10%ウシ胎児血清（Fetal Bovine Serum Qualified, Gibco BRL, Lot No. 1026345）を含む細胞培養用基本培地（DMEM培地, Sigma-Aldrich社）にて培養した。安定した増殖能を示した時点で、該細胞をPBS（Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline, Lot No. 1062989）で2回洗浄し、次いでトリプシン（Trypsin-EDTA, Gibco BRL, Lot No. 1001350）で細胞層を剥離して、細胞浮遊液を調製し、これを実験に供した。

(2)供試発光ダイオード

青色発光ダイオード（主発光波長470nm、日亜化学工業社製）を用いた。各発光ダイオードは、そのランプが細胞培養用96ウェルマイクロプレート（ベクトンディッキンソン社製、ファルコン3072(Becton Dickinson, Falcon 3072)）の各キューベットを照射できるように、該プレートのウェルに合わせて96個ずつ組み合わせて利用し

た。

【0032】直流電源として"Omron S82K-10024"(オムロン社製)を使用して、30mAの電流を各発光ダイオードチップに供給した(1個当たり3mW/30mA)。尚、各発光ダイオードには、熱的影響を避けるために、その裏面にアルミ製の放熱フィンを設けた。

(3)実験方法

3×10³~3×10⁴細胞/ml（初期細胞数）のB16細胞を、細胞培養用基本培地15mlに攪拌混合した後、細胞培養用プレート（OmniTray No. 165218, NUNC, Lot No. 195077）の各トレイに15mlずつ播種し、炭酸ガスインキュベーター（BL-320, ASTEC）（暗所）中で24時間前培養を行なった後、各供試青色発光ダイオードにて470nmのピーク波長の光（青色）を20分間照射した（1トレイ（表面積約100cm²）当たり30mA、5.7mW、照射距離：約3cm）（実験群）。

【0033】コントロールとして、青色発光ダイオードに代えて市販蛍光灯（120W×4本、可視光波長：約300-800nm）を用い、同様に20分間照射した（対照群）。

【0034】照射後、それぞれのウェル内細胞を炭酸ガスインキュベーター（暗所）中で7-9日間培養し、PBSで2回洗浄し、トリプシンで細胞層を剥離し、10%ウシ胎児血清を添加した細胞培養用基本培地を加えてトリプシンを中和し、最後に、1200回転/分で5分間遠心分離した。

【0035】かくして得られた各細胞をPBSで洗浄後、細胞数をカウントして10⁵個に調製し、1mlの0.5M 4級水酸化アンモニウムートルエン溶液（SOLENE-350, Packard）を加え、一夜以上放置して細胞を溶解させ、細胞溶解液の405nmの吸光度を測定し、これをメラニン産生量の目安とした。

(4)結果

得られた結果を、平均値±標準偏差にて、図1に示す。

【0036】図1において、縦軸は吸光度（OD）を示し、横軸は各群（実験群及び対照群）を示す。

【0037】図1より、ピーク発光波長470nmの青色光を照射した実験群では、B16細胞のメラニン産生量が、対照群（蛍光灯光照射）と対比して、顕著に抑制されることが判った。

【0038】このことから、上記特定波長の可視光の照射は、メラニン産生抑制に有効であり、メラニンの異常産生に起因するシミ、ソバカス、日焼けなどの予防及び治療が行ない得ることが明らかとなった。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例1に従う試験における、特定波長の光の照射がB16細胞のメラニン産生に及ぼす影響を示すグラフである。

【図1】

